



TITLE:

Stage D2前立腺癌の長期生存例の 予後因子の検討

AUTHOR(S):

正井, 基之; 秋元, 晋; 井坂, 茂夫; 島崎, 淳; 矢谷, 隆一

CITATION:

正井, 基之 ...[et al]. Stage D2前立腺癌の長期生存例の予後因子の検討.
泌尿器科紀要 1990, 36(6): 667-671

ISSUE DATE:

1990-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116929>

RIGHT:

Stage D₂ 前立腺癌の長期生存例の予後因子の検討

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

正井 基之, 秋元 晋, 井坂 茂夫, 島崎 淳

三重大学医学部病理学教室 (主任: 矢谷隆一教授)

矢 谷 隆 一

FACTORS INFLUENCING PROGNOSIS OF STAGE D₂ PROSTATIC CANCER FOLLOWING ENDOCRINE THERAPY: COMPARISON BETWEEN SHORT-TERM CANCER DEATH AND LONG TERM SURVIVAL GROUP

Motoyuki Masai, Susumu Akimoto, Shigeo Isaka
and Jun Shimazaki

From the Department of Urology, Chiba University School of Medicine

Ryuichi Yatani

From the Department of Pathology, Mie University School of Medicine

To clarify factors affecting prognosis following endocrine therapy, stage D₂ patients who died from prostatic cancer within 3 years and those under well-controlled state longer than 5 years were compared with respect to background factors and response to endocrine therapy. Thirty-five and 18 cases, respectively, were studied. Differences between the two groups were bone pain, anemia, tumor grade, number of bone metastasis, and response to endocrine therapy. Performance status in long-term survival groups tended to be better than that in short-term cancer death groups.

(Acta Urol. Jpn. 36: 667-671, 1990)

Key words: Prostatic cancer, Stage D₂, Long-term survival, Prognostic factor

緒 言

Huggins ら¹⁾の抗男性ホルモン療法の提唱以来、去勢単独、エストロゲン単独、去勢とエストロゲンの併用、去勢と抗アンドロゲンの併用、LH-RH analogなどの種々の内分泌療法は現在でも進行前立腺癌の治療の主体である。赤倉ら²⁾によれば前立腺癌全体では63%, stage D₂ では72%に初回治療において内分泌療法のみが施行されている。しかし、stage D₂ 前立腺癌は内分泌療法により最初の1年では約80%が制癌されて生存しているが、以後次第に抵抗癌が増加し5年後には約20~40%の生存となる³⁾。再燃の80%は3年以内に起こり、5年後の非再発率は約40%であり、5年以上経過してから再燃が起こってくる例は稀である⁴⁾。そこで内分泌療法にて長期にわたり制癌され、再燃を認めない例の特徴を明らかにするために5年以上制癌され再燃を認めない長期制癌例と、3年以

内に癌死した短期癌死例との比較を行い前立腺癌の予後因子の検討を行った。

対象および方法

1971年より1987年までに千葉大学医学部泌尿器科において、組織学的に確認された stage D₂ 前立腺癌は175例であった。これらに対し初回治療として大部分に内分泌療法を行った。治療は原則として去勢と、去勢直後よりジェチルスチールベストロール 2 燐酸 250~500 mg/日、1カ月間投与し、以後ヘキセストロール 30 mg/日、1984年よりは後者のかわりにエチニルエストラジオール 1.0~3.0 mg/日、を投与した。治療前心血管系異常を認めたものは、去勢直後より酢酸クロルマジノン 100 mg/日を投与した。

これらのうち5年以上制癌状態の18例(制癌群)と、治療に対し初めから抵抗性、あるいは当初治療に反応しすぐに抵抗性となって3年以内に癌死した35例

(癌死群)とを比較した。これ以外の122例は再燃し5年以上生存した16例, 3年以上5年未満の生存46例, 3年まで経過が達していないものおよび3年未満で前立腺癌以外の要因で死亡した60例であった。全症例の経過確認は91%であった。

内分泌療法の内訳は制癌群ではエストロゲンのみ2例, 去勢+エストロゲン13例, 去勢+酢酸クロルマジノン3例であり, 癌死群ではエストロゲンのみ2例, 去勢+エストロゲン26例, 去勢+酢酸クロルマジノン4例, LH-RH analog 3例であった。

検討項目は宿主側因子として治療開始時の年齢, performance status, ヘモグロビン, 骨疼痛などの自覚症状, ラジオイミュノアッセイ法 (RIA 法) による治療前血清前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP), および治療前血清アルカリフォスファターゼとした。performance status は小山, 斎藤 班の5段階分類を, 血中ヘモグロビン値は 11 g/dl 以上を正常, 11 g/dl 未満を貧血ありとした。PAP の検討は本法が導入された1979年以後の例に限った。

腫瘍側因子として, TNM分類 (1987年) のT⁵, 原発巣の組織学的分化度を前立腺癌取り扱い規約⁶⁾, および Gleason⁷⁾ による分類, 骨X線写真または骨シンチにて確認された転移骨数, および軟部組織転移を検討した。なお Gleason 分類は score, secondary pattern, および primary と secondary のうち悪い方の病変 (worst pattern) をみた。骨転移の拡がりに関しては確立された評価方法がないため今回の検討では転移骨数を用いた。骨盤全体に転移を認めた場合は腸骨 (2) + 恥骨 (2) + 坐骨 (2) + 仙骨 (1) = 7 個, 椎骨はそれぞれ 1 個と算出した。

内分泌療法の反応性の比較には治療開始後3カ月の PAP 値の変動をみた。また6カ月の時点において National Prostatic Cancer Project (NPCP)⁸⁾ の効果判定の資料がそろったものに対して評価を行った。

統計学的有意差の検定には年齢は t 検定を, 他は χ^2 検定を用いた。

結 果

(1) 宿主側因子では骨疼痛の状態, 貧血の有無に有意差を認めた。performance status は, 統計的には有意差はなかったが制癌群に PS0, 1 の例が多い傾向を認めた。治療開始時の年齢は有意差はみられなかった。

治療前 PAP, 血清アルカリフォスファターゼは正常と, 異常の2群間に有意差を認めなかった。正常,

Table 1. Characteristic factors in host

	癌死群	制癌群	
年齢 (Mean \pm SD)	69.7 \pm 8.1	69.4 \pm 7.0	ns
Performance Status			
Grade 0~1	12/35	12/18	
Grade 2~4	23/35	6/18	p<0.1
骨疼痛			
なし	9/35	10/18	
あり (鎮痛剤不要)	18/35	8/18	p<0.05
あり (鎮痛剤必要)	8/35	0/18	
貧血 (Hb<11 g/dl)			
なし	19/35	17/18	
あり	16/35	1/18	p<0.01
PAP 値 (RIA 法)			
正常値	0/23	2/9	
異常値	23/23	7/9	ns
アルカリフォスファターゼ値			
正常値	4/35	6/18	
異常値	31/35	12/18	ns

正常上限の2倍未満の上昇, 正常上限の2倍以上の上昇3群に分けて検討を行っても差は認められなかった (Table 1)。

(2) 腫瘍側因子では TNM 分類による T 因子は2群間に有意差を認めなかった。原発巣の組織学的分化度は, 前立腺癌取り扱い規約による分類では, 制癌群では, 癌死群に比較して高分化型腺癌が多く, 低分化型腺癌が少なく, 有意差を認めた。Gleason 分類に関しては再検討が可能であった癌死群33例, 制癌群17例を比較した。score の比較では2~5, 6~10の2群にまた2~6, 7~10の2群に分けたとき, 制癌群は癌死群に比較して score の低いものが多く有意差を認めた。secondary pattern, worst pattern ともに1~3, 4~5の2群に分けたときに制癌群に1~3の群が多く有意差を認めたが, 1~2, 3~5の2群に分けたときには差を認めなかった。

骨転移の有無では両群に差はなかった。転移骨数の比較は資料のそろった癌死群34例, 制癌群17例について, 骨X線写真または骨シンチにて認められた転移骨数を0~4, 5~9, 10以上の3群に別けて検討した。制癌群では癌死群に比較して転移骨数の少ない例が多く有意差を認めた。

軟部組織転移は, 2群間に有意差を認めなかった (Table 2)。

(3) 治療の反応性を RIA 法による PAP で見た場合, 制癌群では治療前高値であったものは全例正常化したのに対して, 癌死群では正常化したものは半数以下であり, 有意差を認めた。

治療の反応性を内分泌療法前始後6カ月時の NPCP

Table 2. Characteristic factors in tumor

	癌死群	制癌群	
T 因子 T 1~2	12/35	5/18	ns
T 3~4	23/35	13/18	
組織学的分化度			
1) 前立腺癌取り扱い規約による分類			
高分化型腺癌	1/35	5/18	p<0.05
中分化型腺癌	14/35	6/18	
低分化型腺癌	20/35	7/18	
2) Gleason 分類			
Pattern Score 2~6	8/33	11/17	p<0.05
7~10	25/33	6/17	
Secondary Pattern 1~3	16/33	14/17	p<0.05
4, 5	17/33	3/17	
Worst Pattern 1~3	8/33	10/17	p<0.05
4, 5	25/33	7/17	
骨転移	35/35	18/18	ns
転移骨数 0~4	7/34	9/17	p<0.05
5~9	6/34	3/17	
10~	21/34	5/17	
軟部組織転移	2/35	3/18	ns

Table 3. Response to endocrine therapy

	癌死群	制癌群	
PAP 値 (RIA 法)			
3 カ月後 異常前値→正常値	10/22 ^{a)}	7/ 7 ^{b)}	p<0.05
異常前値→異常値	12/22	0/ 7	
NPCP 効果判定			
6 カ月後 CR	0/28	0/11	p<0.01
PR	7/28	10/11	
S	5/28	1/11	
P	16/28	0/11	

a) Table 1 の 23 例中 1 例は 3 カ月以内に癌死のため除外

b) Table 1 の 9 例中 2 例は治療前より正常値のため除外

の効果判定が可能であった癌死群 28 例, 制癌群 11 例について比較すると, 制癌群では治療の反応性が良好なものが多く有意差を認めた (Table 3)。

考 察

前立腺癌において, 治療開始時の年齢が予後に与える影響はないとする報告も^{9,10)}, 予後と関係するという報告^{11,12)}もあり結論は得られていない。今回の検討では年齢による差を認めなかった。矢谷ら¹³⁾によれば年齢と組織学的分化度との関係は日本人では若年者ほど低分化型が多く, ハワイ日系人と白人例では高齢者になるほど低分化型が多い。人種の差および生活環境の差により, 年齢の予後に与える影響に違いが生ずるのかもしれない。

治療開始後の performance status は予後に関係する重要な因子という報告が多い^{11,14,15)}。今回の検討

では傾向は示されたが, 有意差はなかった。しかし骨転移による疼痛の有無, および疼痛の程度の比較では制癌群に疼痛なし, またあっても軽度のものが多く有意差を認め, NPCP の報告¹¹⁾と同様であった。また貧血の有無は骨転移のひろがりとも関係する因子であるが有意差を認め, NPCP の報告¹¹⁾と同様であった。したがって performance status はこれらを考慮すればやはり重要なものの一つとみなされよう。

治療前 PAP は今回の検討では差を認めなかった。熊本ら¹⁶⁾は治療前の血清酸性フォスファターゼは進行癌では予後に関係しないと述べている。同様に European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) の報告¹⁴⁾では遠隔転移を有する (M1) 症例においては予後因子とされていない。一方 NPCP¹¹⁾ の報告では重要な予後因子として扱われているが, これは対象の半数以上がすでに内分泌療法が施行されていることによるのかも知れない。EORTC の M0 症例の検討¹⁴⁾では, 血清酸性フォスファターゼは予後因子とされている。これは PAP が grade や stage と関係することにもよるためであろう¹⁷⁾。

治療前血清アルカリフォスファターゼ値は骨転移に関係するマーカーと考えられており EORTC¹⁴⁾, NPCP¹¹⁾ は予後因子として報告しているが, 熊本ら¹⁶⁾は予後に関係しないと報告している。今回の検討では制癌群のほうがやや低いようであったが統計的には差を認めなかった。

T 因子は前立腺癌全体でみると重要な予後因子であるとされているが¹⁴⁾。今回の検討では有意差は認められなかった。

原発巣の組織学的分化度は前立腺癌取り扱い規約による分類, Gleason 分類の, pattern score, secondary pattern, worst pattern で有意差をみとめ組織学的分化度は予後に影響を与えていると考えられた。Worst pattern にて 1~3, 4~5 の 2 群に分けた時に差を認め, また pattern score にて 2~6, 7~10 の 2 群に分けたときに差は認めることにより pattern 4, 5 の存在つまり低分化癌の存在は予後に影響を与えていると考えられた^{18,19)}。前立腺癌の組織は多様性を示し, 1 本の針生検組織中にも組織学的分化度の異なる組織が混在する。Gleason は primary pattern と secondary pattern では単一の pattern のみより成るのは 50% で, worst pattern は癌死に密接に関係したと報告しており⁷⁾, Gleason 分類の有用性を支持する報告は多い^{15,20,21)}。また Schroeder らも単一の組織からなるものは 33% で, 複数の組織型

の存在するものでは最も悪性の強い組織型は予後に関係すると報告しており²²⁻²⁴⁾、前立腺癌の組織学的分化度を判断するときには優勢病変のみではなく、それ以外の病変にも目を向ける必要があると考えられた。

治療開始時の骨転移の拡がりを定量的に検討することは現在のところ不可能であり、Soloway ら²⁵⁾は骨シンチの異常集積が6か所以上のものとそれ以下のものとは progression までの期間に差があると報告しているが、今回の検討でも骨シンチまたは骨X線写真にて確認された転移骨数の比較で有意差を認めた。

内分泌療法の反応性が予後に関係するという報告は多い^{8,11,26,27)}。今回の検討でも治療前に PAP 値が上昇しているものについては、治療開始後3カ月時に正常化した群と異常値のままの群の2群に分けたとき差を認め、内分泌療法開始後早期の PAP 値の変動は予後に関係すると考えられた²⁸⁾。内分泌療法の反応性を治療開始後6カ月時に NPCP の効果判定を用いて比較した場合にも有意差を認めた^{8,26)}。

前立腺癌の内分泌療法への反応性に関係するものとして前立腺癌組織のアンドロゲン結合蛋白の有無²⁹⁾、5 α -ジヒドロテストステロン濃度³⁰⁾などが、また予後に関係するものとして治療前の血清テストステロン濃度¹²⁾なども検討されており、これらを含めて治療前または治療開始後早期に予後を推測するための方法の検討が必要と考えられた。

結 語

1971年より1987年までに千葉大学泌尿器科において内分泌療法を施行した stage D₂ 前立腺癌のうち、5年以上制癌状態のものと、治療に反応せず、あるいは当初制癌されたが再燃し3年以内に癌死したものと、両群間に有意差を認めたものは、骨疼痛、貧血、組織学的分化度、骨転移の拡がり、内分泌療法の反応性であった。

文 献

- Huggins C and Hodges CV : Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941
- 赤倉功一郎, 井坂茂夫, 布施秀樹, 秋元 晋, 今井強一, 山中英寿, 赤座英之, 新島端夫, 森山信男, 河邊香月, 松本恵一, 手嶋伸一, 古畑哲彦, 武田 尚, 藤井 浩, 近藤猪一郎, 古武敏彦, 宇佐美道之, 松村陽右, 島崎 淳 : 本邦における前立腺癌の治療動向 : 最近5年間における9施設の統計. *泌尿紀要* 34: 123-129, 1988
- 島崎 淳, 布施秀樹, 秋元 晋, 角谷秀典, 赤倉功一郎, 市川智彦 : ホルモン依存性の基礎的・臨床的検討. *癌と治療* 15: 909-916, 1988
- 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, 島崎 淳, 矢谷隆一 : Stage D₂ 前立腺癌の内分泌療法. *日泌尿会誌* 79: 1-10, 1988
- UICC International Union Against Cancer: Urological Tumours. In: TNM Classification of Malignant Tumours. Edited by Hermanek P and Sobin LH. 4th ed., pp. 121-144, Springer-Verlag, Berlin. 1987
- 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編 : 前立腺癌の組織学的分類. 前立腺癌取り扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1985
- Gleason DF and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group : Histologic Grading and Clinical Staging of Prostatic Carcinoma. In: Urologic Pathology: The Prostate. Edited by Tannenbaum M. pp. 171-198, Lea & Febiger, Philadelphia. 1977
- Slack NH, Brady MF, Murphy GP and Investigators in The National Prostatic Cancer Project: A reexamination of the stable category for evaluating response in patient with advanced prostate cancer. *Cancer* 54: 564-574, 1984
- Harrison GSM : The prognosis of prostatic cancer in the younger man. *Br J Urol* 55: 315-320, 1983
- Smedley HM, Sinnott M, Freedman LS, Macaskill P, Naylor CPE and Pillers EMK : Age and survival in prostatic carcinoma. *Br J Urol* 55: 529-533, 1983
- Emrich LJ, Priore RL, Murphy GP, Brady MF, and the investigators of the National Prostatic Cancer Project: Prognostic factors in patients with advanced stage prostate cancer. *Cancer Res* 45: 5173-5179, 1985
- Wilson DW, Harper ME, Jensen HM, Ikeda RM, Richard G, Peeling WB, Pieriepoint CG, and Griffiths K : A prognostic index for the clinical management of patients with advanced prostatic cancer: a British Prostate Study Group investigation. *Prostate* 7: 131-141, 1985
- 矢谷隆一, 草野五男, 高成秀樹, 中野 洋, 沖中務, 駒田佐多男 : 前立腺癌の国際比較. 癌の臨床別冊. 臓器癌最近のトピックス. 菅野晴夫編. pp. 239-245, 篠原出版, 1989
- Voogt HJ, Suci S, Sylvester R, Pavone-Macaluso M, Smith PH, Pauw M and Members of The European Organization for Research on Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group : Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer :

- results from 2 European Organizaiton for Reseach on Treatment of Cancer Trials. *J Urol* **141**: 883-888, 1989
- 15) 古川洋二, 田中啓幹: 前立腺癌の予後関連因子の検討. *西日泌尿* **48**: 351-355, 1986
 - 16) 熊本悦明, 塚本泰司, 島崎 淳, 大島博幸, 吉田修, 斉藤 泰, 原田昌典: 前立腺癌の予後因子の分析, 前立腺癌の内分泌療法における検討. *協栄生命研究助成論文集 II*: 21-33, 1986
 - 17) 丸岡正幸: Radioimmunoassay による前立腺性酸性フォスファターゼの研究. *日泌尿会誌* **74**: 311-320, 1983
 - 18) 高井計弘, 垣添忠生, 鳶巢賢一, 田中良典, 手島伸一, 岸 紀代三: 臨床経過より推測した前立腺癌の初期像. *日泌尿会誌* **79**: 1193-1201, 1988
 - 19) 沼沢和夫, 久保田洋子, 鈴木 仁, 柿崎 弘, 高見沢昭彦, 斉藤雅昭, 鈴木駿一, 加藤弘彰, 平野順治, 平野和彦: 進行性前立腺癌新鮮例にたいする内分泌化学療法. *日泌尿会誌* **80**: 39-47, 1989
 - 20) Sogani PC, Israel A, Lieberman PH, Lesser ML, and Whitmore WF: Gleason grading of prostate cancer: a predictor of survival. *Urology* **25**: 223-227, 1985
 - 21) 内田克紀, 根本良介, 石川 悟, 小磯謙吉, 原田昌典: 前立腺癌の臨床病理学的研究, Gleason 分類による本邦例と米国例との組織学的比較. *日泌尿会誌* **78**: 12-23, 1987
 - 22) Schroeder FH, Blom JHM, Hop WCJ, and Mostofi FK: Grading of pnostatic cancer. I: an analysis of the prognostic significance of single characteristics. *Prostate* **6**: 81-100, 1985
 - 23) Schroeder FH, Blom JHM, Hop WCJ, and Mostkvi FK: Grading of prostatic cancer. II: the prognostic significance of the presence of multiple architectural patterns. *Prostate* **6**: 403-415, 1985
 - 24) Schroeder FH, Hop WCJ, Blom JHM, and Mostofi FK: Grading of prostatic cancer. III: multivariate analysis of prognostic parameters. *Prostate* **7**: 13-20, 1985
 - 25) Soloway MS, Hardeman SW, Hicky D, Frcsi, Raymond J, Todd B, RN, Scott Soloway, and Moinuddin M: Stratification of patients with metastatic prostatic cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
 - 26) Labrie F, Dupont A, Giguere M, Cusan L, Bergeron N, Emond J, Monfette G, Lacourciere Y, Boucher H, and Lachance R: Important prognostic value of standardized objective criteria of response in stage D₂ prostatic carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* **24**: 1869-1878, 1988
 - 27) 藤目 真, 鈴木 明, 星野 十, 中村晃一郎, 岩動孝一郎, 新島端夫: 前立腺癌の治療成績. *日泌尿会誌* **77**: 711-715, 1986
 - 28) 碓井 亜: 前立腺癌に関する研究. I 抗男性ホルモン療法の効果と予後に関する検討. *泌尿紀要* **24**: 263-280, 1978
 - 29) Yamaguchi K, Sumiya H, Fuse H, Matsuzaki O, Ito H and Shimazaki J: Androphilic protein studied histochemically in stage D₂ prostatic cancer. *Cancer* **61**: 1425-1429, 1988
 - 30) 森岡政明, 戦 泰和, 小浜吉照, 山本志雄, 藤田幸利, 武田克治, 大橋洋三, 大橋輝久, 大森弘之: 前立腺癌の Androgen Dependency に関する臨床的研究. *西日泌尿* **49**: 21-31, 1987

(Received on September 25, 1989)
(Accepted on December 1, 1989)